



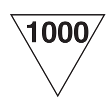
L70250000ES00

VARIANT™ II

Hemoglobin A_{1c} Program

Manual de instrucciones

VARIANT™ II
Hemoglobin A_{1c} Program Reorder Pack





IVD

UNITED STATES, *Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA 94547*
EC REP ***FRANCE,*** *Bio-Rad, Marnes-la-Coquette*

CD-ROM en varios idiomas

Este kit incluye un CD-ROM en los siguientes idiomas: inglés, alemán, francés, español, italiano, portugués, sueco, danés, griego, checo, húngaro y polaco.

Símbolos de la Directiva 98/79/CE sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro

• European Conformity • EG-Konformität • Conformité européenne • Conforme a la normativa europea • Conformità Europea • Conformidade com as normas europeias • Uppfyller EU-direktiv • CE-mærkning • Συμμόρφωση με τα ευρωπαϊκά πρότυπα • Evropská shoda • EU megfelelőség • Symbol zgodności z normami Unii Europejskiej	• Manufacturer • Hersteller • Fabricant • Fabricante • Produttore • Fabricante • Tillverkare • Producent • Κατασκευαστής • Výrobce • Gyártó • Producent	EC REP • Authorized Representative in the European Union • Autorisierter Vertreter in der Europäischen Union • Représentant agréé pour l'Union Européenne • Representante Autorizado en la Unión Europea • Rappresentante autorizzato per l'Unione Europea • Representante Autorizado da União Europeia • Auktoriserad EU-representant • Autoriseret repræsentant i EU • Εξουσιοδοτημένος αντιπρόσωπος στην Ευρωπαϊκή Ένωση • Autorizovaný zástupce v Evropské unii • Meghatalmazott képviselő az Európai Közösségben • Autoryzowany przedstawiciel na terenie Unii Europejskiej
LOT • Lot Number • Chargenbezeichnung • Numéro de lot • Número de lote • Numero di lotto • Número do lote • Batchnummer • Lotnummer • Αριθμός παρτίδας • Číslo šarže • Lotszám • Numer partii	• Use by • Haltbar bis • Utiliser avant • Fecha de caducidad • Scadenza • Utilizar até • Användes före • Udløbsdato • Χρήση έως • Použít do • Felhasználandó: • Termin ważności	IVD • For In Vitro Diagnostic Use • In-vitro-Diagnostikum • Utilisation comme test de diagnostic in vitro • Para uso en diagnóstico in vitro • Per uso diagnostico in vitro • Para uso em diagnóstico in vitro • För in vitro-diagnostiskt bruk • Til in vitro-diagnostisk brug • Για in vitro διαγνωστική χρήση • Pro diagnostické použití in-vitro • In vitro diagnosztikai felhasználásra • Do diagnostyki in vitro
• Temperature Limit • Temperaturgrenze • Limite de température • Límite de temperatura • Limite di temperatura • Limite de temperatura • Temperaturgränser • Temperaturområde • Όριο θερμοκρασίας • Teplotní mez • Hőmérséklethatár • Limit temperatury	REF • Catalog Number • Katalognummer • Référence • Número de catálogo • Numero di catalogo • Número de catálogo • Katalognummer • Katalognummer • Αριθμός καταλόγου • Katalogové číslo • Katalógusszám • Numer katalogowy	• Consult Instructions for Use • Gebrauchsanleitung beachten • Consulter la notice d'utilisation • Consulte las instrucciones de uso • Fare riferimento alle Istruzioni per l'uso • Consulte as instruções de utilização • Se bruksanvisning före användande • Se brugsvejledningen • Συμβουλευθείτε τις οδηγίες χρήσης • Viz pokyny pro použití • Olvassa el a Használati utasítást • Zapoznaj się z instrukcją użycia

Símbolos de la Directiva 98/79/CE sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro

ANLT CRTR	BUF A	BUF B
• Analytical Cartridge • Analytische Kartusche • Cartouche analytique • Cartucho de análisis • Cartuccia analitica • Coluna analítica • Analyskolonn • Analysekolonne • Αναλυτική μικροστήλη • Analytická kolona • Analitikai oszlop • Kolumna analityczna	• Elution Buffer A • Elutionspuffer A • Tampon d'élution A • Tampón de elución A • Tampone di eluizione A • Tampão de eluição A • Elueringsbuffert A • Elueringsbuffer A • Ρυθμιστικό διάλυμα έκλουσης A • Eluční pufr A • A elúciós puffer • Bufor do wymywania A	• Elution Buffer B • Elutionspuffer B • Tampon d'élution B • Tampón de elución B • Tampone di eluizione B • Tampão de eluição B • Elueringsbuffert B • Elueringsbuffer B • Ρυθμιστικό διάλυμα έκλουσης B • Eluční pufr B • B elúciós puffer • Bufor do wymywania B
CAL 1	**CAL 2**	**CAL DIL**
• Calibrator Level 1 • Kalibrator Level 1 • Étalon de niveau 1 • Calibrador Nivel 1 • Calibratore livello 1 • Calibrador Nível 1 • Kalibrator, nivå 1 • Kalibrator niveau 1 • Βαθμονομητής επιπέδου 1 • Kalibrátor pro hladinu 1 • 1. szintű kalibrátor • Kalibrator poziomu 1	• Calibrator Level 2 • Kalibrator Level 2 • Étalon de niveau 2 • Calibrador Nivel 2 • Calibratore livello 2 • Calibrador Nível 2 • Kalibrator, nivå 2 • Kalibrator niveau 2 • Βαθμονομητής επιπέδου 2 • Kalibrátor pro hladinu 2 • 2. szintű kalibrátor • Kalibrator poziomu 2	• Calibrator Diluent • Kalibratorverdünnungslösung • Diluant des étalons • Diluyente del calibrador • Diluente del calibratore • Diluente Calibrador • Spädningsvätska för kalibrator • Kalibratorfortynder • Αραιωτικό μέσο βαθμονομητή • Nařeďovací roztok pro kalibrátor • Kalibrátor hígító • Rozcieńczalnik kalibratora
CAL DIL SET	**CAL SET**	**CD**
• Calibrator/Diluent Set • Kalibrator-/Diluent-Set • Gamme étalon / diluant • Juego de calibradores/diluyente • Set del calibratore/diluente • Conjunto calibrador/diluente • Kalibrator/spädningsset • Kalibrator/fortyndingssæt • Σετ βαθμονομητή/αραιωτικού μέσου • Kalibrační/nařeďovací souprava • Kalibrátor/hígító készlet • Zestaw kalibrator/rozcieńczalnik	• Calibrator Set • Kalibratorset • Gamme étalon • Juego de calibradores • Set del calibratore • Conjunto calibrador • Kalibratorset • Kalibratorsæt • Σετ βαθμονομητή • Kalibrační souprava • Kalibrátor készlet • Zestaw kalibratora	• CD-ROM • CD-ROM • CD-ROM • CD-ROM • CD-ROM • CD-ROM • CD-ROM • CD-ROM • CD-ROM • CD-ROM • CD-ROM • CD-ROM



Símbolos de la Directiva 98/79/CE sobre productos sanitarios para diagnóstico in vitro

DI H_2O	PRE FIL	RECON
• Deionized Water • Deionisiertes Wasser • Eau déionisée • Agua desionizada • Acqua deionizzata • Água desionizada • Avjoniserat vatten • Deioniseret vand • Απιονισμένο νερό • Deionizovaná voda • Ionmentesített víz • Woda dejonizowana	• Prefilter • Vorfilter • Préfiltre • Filtro previo • Prefiltro • Pré-filtro • Förfilter • Forfilter • Προφίλτρο • Předfiltr • Előszűrő • Filtr wstępny	• Reconstitute with • Rekonstitution mit • Reconstituer avec • Reconstituir con • Ricostituire con • Reconstituir com • Rekonstituera med • Rekonstitueres med • Ανασύσταση με • Rekonstituujte pomocí • A következővel rekonstituálja: • Rozpuścić w
SAMP VIAL	**WSH DIL SOLN**	**WB PRM**
• Sample Vials • Probengefäße • Microtubes échantillons • Viales • Microprovette per campione • Frascos de amostras • Provrör • Prøvekopper • Φιαλίδια δείγματος • Zkumavky pro vzorky • Minta ampullák • Fiolki na próbki	• Wash/Diluent Solution • Wasch-/Verdünnungslösung • Solution de lavage/dilution • Solución de lavado/diluyente • Soluzione di lavaggio/diluizione • Solução de lavagem/diluente • Tvätt-/spädningsvätska • Vaske-/fortyndingsreagens • Διάλυμα έκπλυσης/αραίωσης • Promývací/naředovací roztok • Mosó/hígító oldat • Roztwór płuczący/rozcieńczalnika	• Whole Blood Primer • Vollblut-Primer • Sang total de conditionnement • Cebador de sangre total • Primer di sangue intero • Iniciador de sangue total • Helblodsprimer • Fuldblodsprimer • Εκκινητής ολικού αίματος • Primer z plné krve • Teljes vér primer • Primer (pełna krew)
Σ		
• Number of Tests • Anzahl der Tests • Nombre de tests • Número de pruebas • Numero di analisi • Número de testes • Antal tester • Antal test • Αριθμός εξετάσεων • Počet měření • Vizsgálatok száma • Liczba testów		

Índice

Página



USO PREVISTO

El programa Bio-Rad VARIANT™ II Hemoglobin A_{1c} Program ha sido diseñado para la determinación porcentual de los niveles de hemoglobina A_{1c} en sangre humana utilizando la cromatografía líquida de alta resolución por intercambio iónico (HPLC).

El programa Bio-Rad VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program ha sido diseñado para uso exclusivamente profesional.

RESUMEN Y DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

La diabetes *mellitus* es una enfermedad que se caracteriza por hiperglucemia a causa de la incapacidad del organismo de utilizar la glucosa en la sangre para producir energía. En la diabetes Tipo 1, el páncreas no fabrica insulina y, por tanto, la glucosa en la sangre no puede entrar en las células para ser utilizada como energía. En la diabetes Tipo 2, el páncreas no fabrica suficiente insulina o el organismo es incapaz de utilizarla correctamente.[1] Las complicaciones de la diabetes, que afectan a los ojos, los riñones, los nervios y los grandes vasos sanguíneos (arterias) del corazón, el cerebro y las extremidades, son comunes a ambas formas de la enfermedad.[2] La diabetes *mellitus* afecta a más del 5% de la población mundial.

La terapia para la diabetes exige el mantenimiento a largo plazo de un nivel de glucosa en sangre que sea lo más cercano posible al normal, a fin de minimizar el riesgo de complicaciones vasculares a largo plazo.[3,4] Una simple medida de la glucosa en sangre en ayunas es una indicación del estado del paciente en las horas previas, pero puede no ser representativa del verdadero estado de la regulación de la glucosa en sangre.[5,6] Un índice preciso de la concentración media de glucosa en sangre puede establecerse mediante la medida de los niveles de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) cada dos o tres meses.[3,5,6]

La glicohemoglobina HbA_{1c} se forma en dos pasos durante el proceso de glicosilación no enzimática de la hemoglobina A (HbA). El primer paso es la formación de una aldimina inestable (A_{1c} lábil o pre-A_{1c}), en una reacción reversible entre el grupo carbonilo de la glucosa y el N-terminal del aminoácido valina de la cadena β de hemoglobina. La formación de la A_{1c} lábil es directamente proporcional a la glucemia. Durante la circulación de los glóbulos rojos, parte de la A_{1c} lábil se transforma (Reagrupamiento de Amadori) en una cetoamina estable, HbA_{1c}.[7]

El nivel de HbA_{1c} es proporcional tanto a la concentración media de glucosa, como a la vida de los glóbulos rojos en circulación. Por consiguiente, la medición de HbA_{1c} ha sido aceptada para el control clínico de la diabetes mediante supervisión rutinaria.[7] Los métodos para determinar el nivel de HbA_{1c} son la electroforesis, el inmunoensayo y la cromatografía.

El programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program se basa en la separación cromatográfica de HbA_{1c} en un cartucho de intercambio catiónico. La separación se optimiza para eliminar interferencias procedentes de variantes de la hemoglobina, A_{1c} lábil y hemoglobina carbamilada. Consulte el apartado *Limitaciones del procedimiento* si desea más información sobre las variantes de hemoglobina. El programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program ofrece también un muestreo automático a partir de un tubo primario de sangre, seguido de la dilución de la muestra y un tiempo de análisis de tres minutos por muestra.

PRINCIPIO DEL PROCEDIMIENTO

El programa Bio-Rad VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program utiliza los principios de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) por intercambio iónico. Las muestras se mezclan y diluyen automáticamente en la estación de muestreo VARIANT II Sampling Station (VSS) y se inyectan en el cartucho de análisis. Las dos bombas de la estación cromatográfica VARIANT II Chromatographic Station (VCS) crean un gradiente de tampones

programado de fuerza iónica creciente en el cartucho, donde las hemoglobinas se separan en función de sus interacciones iónicas con el material del cartucho. Después, las hemoglobinas así separadas atraviesan la célula de flujo del fotómetro, donde se miden los cambios de absorbancia a 415 nm. Un filtro adicional a 690 nm corrige la absorbancia de fondo.

El software de gestión de datos clínicos VARIANT II Clinical Data Management (CDM™) realiza una reducción de los datos en bruto recogidos de cada análisis. Se utilizan dos niveles de calibración para ajustar los valores de HbA_{1c} calculados. Para cada muestra, el CDM genera un informe con los tiempos de retención de los picos detectados y un cromatograma. El pico de A_{1c} aparece sombreado. Esta área se calcula utilizando un algoritmo de Gauss modificado exponencialmente que excluye las áreas de picos de A_{1c} lábil y hemoglobina carbamilada del área de picos de A_{1c}.

El programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program ha sido diseñado para ser utilizado únicamente con el sistema VARIANT II Hemoglobin Testing System de Bio-Rad.

COMPONENTES DEL KIT

REF 270-2101NU, VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program Reorder Pack

Este kit de reposición contiene material suficiente para 1000 pruebas*:

REF	*Cantidad*	*Descripción*
270-0350**	2 cada uno	**Cebador de sangre.** Cada vial contiene hemolizado liofilizado de glóbulos rojos humanos con gentamicina, tobramicina y EDTA como conservantes. El volumen reconstituido es de 1,0 mL por vial.
270-2110NU**	3 cada uno	**Tampón de elución A.** Cada botella contiene 2500 mL de tampón Bis-Tris/Fosfato, pH 6,0. Contiene < 0,05% de azida sódica como conservante.
270-2111NU**	1 cada uno	**Tampón de elución B.** Cada botella contiene 2500 mL de tampón Bis-Tris/Fosfato, pH 6,7. Contiene < 0,05% de azida sódica como conservante.
270-2112NU**	3 cada uno	**Solución de lavado/diluyente.** Cada botella contiene 2500 mL de agua desionizada con < 0,05% de azida sódica como conservante.
270-2113NU**	1 cada uno	**Cartucho de análisis.** Cartucho de intercambio catiónico (1000 pruebas), 4,6 mm ID x 27,5 mm. Se incluyen dos elementos de filtro previo (500 pruebas cada uno).
270-2114NU**	1 cada uno	**CD-ROM** con los parámetros del programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program.
270-2115NU**	1 cada uno	**Juego de calibradores/diluyente.** Juego compuesto por dos viales de calibrador de nivel 1, dos viales de calibrador de nivel 2 y una botella de diluyente de calibrador. Los viales de calibrador contienen hemolizado liofilizado de glóbulos rojos humanos con gentamicina, tobramicina y EDTA como conservantes. **El volumen reconstituido es de 7 mL por vial.** El diluyente del calibrador contiene 100 mL de agua desionizada con < 0,05% de azida sódica como conservante.

270-2149	1 cada uno	**Viales de muestra.** 100 viales de polipropileno de 1,5 mL con tapas perforables.

*****_Es posible que sean necesarios uno o varios tampones adicionales, según cuál sea la frecuencia con que se cambie de método._

******_Componentes no disponibles para venta por separado._

NOTA: _(1) Los tampones son compatibles con un lote de resina. Las etiquetas de los tampones y los cartuchos están codificadas alfabéticamente para indicar la compatibilidad. El código alfabético está situado en el ángulo superior izquierdo de las etiquetas de los tampones de elución y los cartuchos. Los conjuntos de tampones y cartucho compatibles tendrán el mismo código alfabético en cada etiqueta. No utilice combinaciones de cartuchos y tampones con códigos alfabéticos distintos. (2) El kit permite un uso de 40 pruebas/día como mínimo durante un período de 25 días cuando se llevan a cabo 1-2 series/día. Con otras pautas de uso en las que los tamaños medios de serie sean menores, pueden ser necesarios tampones adicionales._

COMPONENTES ADICIONALES SUMINISTRADOS POR BIO-RAD

REF	*Descripción*
270-2016-10	**Adaptadores de microviales**, envase de 10
270-2017-10	**Adaptadores de tubos pediátricos**, envase de 10
740	**Lyphochek® Diabetes Bi-level Control**, 6 x 0,5 mL
120	**Lyphochek® Hemoglobin A_{1c} Linearity Set (1 por cada uno de los 4 niveles)**, 4 x 0,5 mL

COMPONENTES NECESARIOS NO SUMINISTRADOS POR BIO-RAD

Pipetas, 5 µL, 0,5 mL, 1 mL, 1,5 mL, 7 mL

Agua desionizada

Guantes desechables

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

1. Para uso en diagnóstico in vitro.
2. Todas las unidades de sangre utilizadas en la fabricación de los calibradores y el cebador de sangre se han analizado según métodos de análisis aceptados por la FDA (agencia estadounidense para alimentos y fármacos) y se ha determinado que no reaccionan contra VIH-1, VIH-2, hepatitis B (VHB), hepatitis C (VHC) y sífilis. Ningún método de análisis puede garantizar totalmente que los productos que contengan material de origen humano no contengan éstos u otros agentes infecciosos. De acuerdo con las prácticas de laboratorio correctas, todo material de origen humano debe ser considerado potencialmente infeccioso para todos los agentes infecciosos; por tanto, manipule los calibradores y el cebador de sangre con las mismas precauciones que las muestras de pacientes.
3. El material de desecho que contenga muestras de pacientes o productos biológicos debe considerarse un riesgo biológico al ser eliminado o tratado.
4. Elimine todo material desechable de acuerdo con las normativas nacionales o locales vigentes sobre la gestión de residuos.

5. Utilice equipo de protección al manipular todos los reactivos y las muestras, y al utilizar el sistema VARIANT II.
6. Los reactivos químicos deben manejarse de acuerdo con las prácticas de laboratorio correctas.
7. Algunos reactivos contienen azida sódica, que puede reaccionar con las cañerías de cobre o plomo y formar azidas metálicas explosivas. Tenga precaución al eliminar estos reactivos. Si se vierte por el sistema de cañerías, utilice gran cantidad de agua para evitar la acumulación de azidas.
8. Limpie cualquier producto derramado inmediata y concienzudamente. Desinfecte la zona de cualquier vertido de material que presente un riesgo biológico. Elimine todo material contaminado de la manera adecuada.
9. No intercambie tapones de viales o botellas; esto hace que los reactivos se contaminen entre sí. Nunca mezcle el contenido de distintas botellas del mismo reactivo. Si lo hace, puede contaminar el reactivo y poner en peligro el funcionamiento del producto.
10. Es necesario respetar el protocolo indicado en este documento para garantizar el funcionamiento adecuado de este producto.
11. Los tapones del calibrador y del vial del cebador contienen caucho natural seco.

TOMA Y MANIPULACIÓN DE MUESTRAS

Tipo de muestra

Sangre.

Aditivos y conservantes de las muestras

Las muestras de sangre deben recogerse en un tubo con vacío que contenga EDTA.

Almacenamiento de las muestras

Las muestras de sangre pueden almacenarse un máximo de 7 días a una temperatura entre 2 y 8°C.

Preparación de las muestras

1. No es necesario preparar la muestra. Los tubos se introducen en las gradillas de muestras de VARIANT II y se colocan en la correa transportadora de VARIANT II Sampling Station. Utilice las gradillas especiales para tubos de 12, 13 y 14 mm y los adaptadores especiales para tubos pediátricos de 10 mm.
2. Si la muestra se encuentra en un tipo o tamaño de tubo que no es el normal, o si su altura en el tubo no parece llegar a los 25 mm, es preciso diluirla previamente al **1:300** antes del análisis. **Para hacerlo, introduzca con una pipeta 1,5 mL de una solución de lavado/diluyente en un vial de 1,5 mL etiquetado, y después 5 µL de la muestra de sangre.** Tape el vial de la muestra y mézclela bien. Utilice un adaptador de microviales para muestras prediluidas.

Envío de las muestras

El envío de todas las muestras de origen humano debe hacerse de acuerdo con las normas nacionales e internacionales de transporte.

PREPARACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LOS REACTIVOS

Consulte la asignación de valores y los rangos en el prospecto incluido en el actual lote de calibradores y controles. Cuando cambie a un lote distinto de reactivos y cartucho, debe instalar los parámetros del CD-ROM correspondiente para garantizar el funcionamiento óptimo del programa.

Para instalar o cambiar los tampones de elución y la solución de lavado/diluyente, siga el procedimiento que se indica en el *apartado 3* del *Manual de funcionamiento de VARIANT II*.

Tampones de elución y solución de lavado/diluyente

1. Deje que los tampones de elución y la solución de lavado/diluyente alcancen la temperatura ambiente (entre 15 y 30°C) antes de llevar a cabo el ensayo. Mezcle el contenido de cada botella invirtiéndola con suavidad antes de la instalación.
2. Los tampones de elución y la solución de lavado/diluyente permanecerán estables hasta la fecha de caducidad si se almacenan sin abrir entre 15 y 30°C. Una vez abiertas las botellas, el tampón de elución A permanecerá estable durante 30 días y el tampón de elución B y la solución de lavado/diluyente, durante 60 días si se almacenan a dicha temperatura.
3. Con cada nuevo kit de reposición, instale una botella de cada reactivo y siga el procedimiento que se detalla en el epígrafe *Instalación de un nuevo lote de kit de reposición*, bajo el apartado *Procedimiento*.
4. La solución de lavado/diluyente es intercambiable entre kits de reposición de distinto lote.

Cebador de sangre

Use alícuotas nuevas de cebador de sangre cuando instale un nuevo cartucho de análisis.

1. El cebador de sangre permanecerá estable hasta la fecha de caducidad si se almacena sin abrir entre 2 y 8°C.
2. Prepare el cebador de sangre añadiendo a cada vial 1,0 mL de agua desionizada.
3. Agítelo en círculos con suavidad para disolver su contenido y garantizar que se mezcla completamente.
4. Déjelo reposar durante 10 minutos a una temperatura entre 15 y 30°C.
5. Anote en la etiqueta la fecha de reconstitución. El cebador de sangre reconstituido se mantiene estable durante un día si se almacena entre 2 y 8°C.
6. El cebador de sangre es intercambiable entre lotes.

Calibradores de hemoglobina A_{1c}

Reconstituya y almacene los calibradores de HbA_{1c} como se indica en el *Prospecto del juego de calibradores/ diluyente.*

Estándares extraídos

Este método HPLC no utiliza estándares extraídos.

Controles

Reconstituya y almacene los controles según indica el prospecto de la caja del fabricante. **Los controles Bio-Rad Lyphochek Diabetes Controls deben diluirse al 1:300 antes de realizar el análisis. Introduzca con una pipeta 1,5 mL de la solución de lavado/diluyente en un vial de 1,5 mL etiquetado, y después 5 µL del control reconstituido.** Tape cada vial del control y mézclelo bien.

Cartucho de análisis

El cartucho debe almacenarse a una temperatura entre 2 y 8°C. El cartucho de análisis permanece estable durante 60 días tras su instalación en el instrumento.

SIGNOS DE INESTABILIDAD O DETERIORO DE LOS REACTIVOS

- Si los reactivos se han congelado durante el transporte, mezcle el contenido de cada botella invirtiéndola con suavidad antes de instalarla en el instrumento.
- No utilice reactivos que muestren signos de decoloración, turbidez o precipitado.
- No utilice ningún reactivo cuyo envase muestre señales de fuga.
- No utilice el calibrador o el cebador de sangre si el liofilizado es color marrón o el vial está roto. Si el material liofilizado contiene material insoluble, deséchelo y reconstituya un nuevo vial.
- Si hay exceso de presión en el sistema debido a un exceso de partículas (por ejemplo, coágulos o precipitados en la muestra), se debe sustituir el filtro previo del cartucho. Siga sustituyendo el filtro previo cada 500 pruebas hasta terminar la vida útil del cartucho (1000 pruebas). Si la sustitución del filtro previo no resuelve el exceso de presión, es posible que deba sustituir el cartucho; póngase en contacto con el servicio técnico de Bio-Rad si tiene algún problema.

PROCEDIMIENTO

Instalación de un nuevo lote de kit de reposición (CD-ROM Update Kit)

En la pantalla SETUP/Test:

- Inserte el CD-ROM de actualización del kit (CD-ROM Update Kit) en la unidad de CD.
- Seleccione Update Kit.
- Seleccione la unidad e:\.
- Elija la prueba que desea actualizar (V2_A1c).
- Haga clic en OK.

Instalación de un nuevo cartucho de análisis

Antes de efectuar el primer análisis con un nuevo cartucho de análisis, debe realizarse su cebado y calibración.

Instale el cartucho en el sentido que indica la flecha dibujada en él. Consulte el apartado 3 del *Manual de funcionamiento de VARIANT II* si desea obtener las instrucciones para la instalación del cartucho. Tras la instalación de un nuevo cartucho de análisis, siga este procedimiento de lavado.

1. Ponga el sistema en estado inactivo (INACTIVE).
2. Cambie el cartucho.
3. Ponga el sistema en estado activo (ACTIVE).
4. Acepte el proceso de calentamiento (lavado de 5 minutos).
5. El cartucho ya está listo para el cebado.

Configuración de la serie para cebado

Orden de las muestras:

Cebador: 1 mL de cebador de sangre reconstituido

Cebador: 1 mL de cebador de sangre reconstituido

BLANK (VACÍO): agua desionizada

BLANK (VACÍO): agua desionizada

BLANK (VACÍO): agua desionizada

Tubo STOP (o gradilla vacía)

Calibración

Después de cebar un nuevo cartucho de análisis y después de instalar un nuevo lote de tampón, debe realizarse la calibración. A partir de ahí, la calibración debe repetirse cada 30 días.

Orden de las muestras con calibradores:

BLANK (VACÍO): 1 mL de muestra prediluida, por ejemplo de paciente o de control (no agua).

CAL 1: 1 mL de calibrador de nivel 1 reconstituido

CAL 2: 1 mL de calibrador de nivel 2 reconstituido

CONTROL 1

CONTROL 2

N = número de las muestras de pacientes

N+1 = CONTROL 1 (opcional)

N+2 = CONTROL 2 (opcional)

N+3 = Tubo STOP

Serie rutinaria

Una vez terminada la calibración, utilice la siguiente configuración de serie rutinaria. Consulte el apartado *Requisitos del control de la calidad* para obtener más información sobre la frecuencia de control de muestras.

Orden de las muestras:

BLANK (VACÍO): 1 mL de muestra prediluida, por ejemplo de paciente o de control (no agua).

CONTROL 1

CONTROL 2

N = número de las muestras de pacientes

N+1 = CONTROL 1 (opcional)

N+2 = CONTROL 2 (opcional)

N+3 = Tubo STOP

Certificación/trazabilidad frente a material y método de referencia

El Programa nacional de estandarización de glicohemoglobinas de EE.UU. (National Glycohemoglobin Standardization Program; NGSP) certifica la trazabilidad documentada del programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program al método de referencia de Ensayo para el control y el estudio de las complicaciones de la diabetes (Diabetes Control and Complications Trial; DCCT). El objetivo de NGSP es normalizar los resultados de las pruebas de glicohemoglobina para que los resultados de los laboratorios clínicos sean comparables a los notificados por el Ensayo para el control y el estudio de las complicaciones de la diabetes (DCCT), que ha establecido la relación entre los valores medios de glucemia y el riesgo de complicaciones vasculares.[8]

El método de referencia aprobado por la IFCC se utiliza para asignar valores de la IFCC a los materiales de referencia secundarios. Estos materiales secundarios se utilizan para asignar valores a los calibradores del producto y determinar parámetros de calibración del producto utilizando la ecuación maestra de IFCC/NGSP.[9]

Ecuación maestra:

(NGSP A_{1c}) = 0,9148 (IFCC A_{1c}) + 2,152
(IFCC A_{1c}) = 1,093 (NGSP A_{1c}) - 2,350

La red del NSGP normaliza los valores del NSGP en relación con el DCCT y garantiza así su trazabilidad respecto a los resultados clínicos.

Para la conversión de unidades convencionales (% de hemoglobina total) en unidades de SI (proporción de hemoglobina total), multiplique el % de A_{1c} por 0,01.

Requisitos del control de la calidad

De acuerdo con las prácticas de laboratorio correctas, deben incluirse muestras de control de diabéticos y no diabéticos en cada serie. Es conveniente repetir la serie cuando no se obtienen los valores de control esperados. Consulte las normativas locales de control de la calidad.

PAUTAS PARA LA INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Tenga en cuenta las siguientes directrices para garantizar la obtención de resultados aceptables:

1. El programa VARIANT II debe superar la calibración. Como referencia, en el *Prospecto del juego de calibradores/diluyente del programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program*, se indican los rangos aceptables de pendiente e intersección.
2. El área total de cada análisis debe oscilar entre 1,5 y 4,5 millones de µvoltios • segundo. Si el área se encuentra fuera de este rango, los resultados no deben ser notificados.
3. Los picos de A_{1c} y A_0 se identifican correctamente. Como referencia, en el *Prospecto del cartucho de análisis de VARIANT II Hemoglobin A_1*, se indican los intervalos de tiempo de retención de los analitos.
4. Los valores de control de la calidad deben estar dentro del rango.
5. Rango susceptible de ser informado: El rango susceptible de ser informado de HbA_{1c} en el programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program es 3,1-18,5%. Este rango se determinó en función de los datos presentados en *Características de funcionamiento*. Dicho brevemente, estos datos muestran que el programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program es lineal a partir de 3,1-18,5% HbA_{1c}. Cuando los resultados no están dentro del rango susceptible de ser informado, el % de A_{1c} no debe notificarse.
6. Para cualquier muestra que tenga un área combinada de ≥60% en los intervalos ED, S y C, debe contemplarse la posibilidad de que sea una variante homocigótica o un fenotipo variante/talasemia β. El % de A_{1c} no debe notificarse en estas muestras.
7. Las muestras de sangre que han sido almacenadas o enviadas sin seguir las directrices del fabricante pueden mostrar un aumento en el área de pico de P3 y P4. Si el pico de P3 o P4 supera el 10%, el % de A_{1c} no debe notificarse; debe conseguirse una nueva muestra para el análisis.

Interpretación de picos “desconocidos”

Es posible que la mayor potencia de resolución del método de VARIANT II A_{1c} resuelva algunos componentes menores de la hemoglobina A que no se separaban en métodos anteriores y que éstos aparezcan como picos “desconocidos” (“Unknown”) en el informe de muestra. La aparición de estos picos menores es un comportamiento típico del sistema. El número de picos “desconocidos” menores y su área integrada variarán de una muestra a otra. En las figuras 4 y 5 hay ejemplos típicos de la integración y la notificación de picos “desconocidos” menores. A los dos componentes menores más notables de la hemoglobina A se les han designado los intervalos de pico P3 y P4.[10] En todos los casos, todos los componentes de la hemoglobina A (por ejemplo, P3, P4, desconocido) se incluyen adecuadamente en el área total para determinar con exactitud el porcentaje relativo de HbA_{1c}.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Dilución de muestras

La concentración normal de hemoglobina total se corresponde con un área total de aproximadamente 2,5 millones de µvoltios•segundo. El rango de área total recomendado para el programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program oscila entre 1,5 y 4,5 millones de µvoltios•segundo.

NOTA: *Las muestras cuya área total sea menor de 1,5 millones de µvoltios•segundo o mayor de 4,5 millones de µvoltios•segundo se deben diluir manualmente. Para hacerlo, introduzca con una pipeta 1,5 mL de una solución de lavado/diluyente en un vial de 1,5 mL etiquetado, y después 5 µL de la muestra de sangre. Tape el vial de la muestra y mézclela bien. Utilice un adaptador de microviales para muestras prediluidas. Si el área de la muestra sigue fuera del rango esperado, se deberá volver a diluir la muestra hasta que esté dentro del rango de recuento de área total (entre 1,5 y 4,5 millones) y a ejecutar el programa.*

En algunas muestras con áreas totales y niveles de A_{1c} elevados (por ejemplo, 15% de A_{1c}, área total de 4,5 millones), es posible que la elución del pico de hemoglobina A_{1c} se produzca fuera del intervalo de retención establecido. En estos casos, la muestra debe diluirse hasta alcanzar un área aproximada de 2,0 millones y volver a ejecutar el programa.

Supervivencia anómala de los glóbulos rojos

Las muestras de pacientes con anemia hemolítica mostrarán un descenso en los valores de hemoglobina glicada debido al menor tiempo de vida de los glóbulos rojos. Este efecto dependerá de la severidad de la anemia. Las muestras de pacientes con policitemia o que hayan sufrido una esplenectomía pueden mostrar valores más altos de hemoglobina glicada debido al tiempo de vida algo mayor de los glóbulos rojos.[11]

Variantes de hemoglobina

Los valores de HbA_{1c} determinados mediante el uso de VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program para muestras con HbS, HbC, HbE y HbD no mostraron una diferencia significativa desde el punto de vista clínico frente a los valores determinados por un método de afinidad al boronato homologado por el NGSP. En las figuras 9 a 13 se muestran cromatogramas típicos de estas variantes.

En las raras ocasiones en que se den formas homocigóticas de estas hemoglobinas (por ejemplo SS o CC), no hay HbA presente; por lo tanto, no se puede determinar el valor de HbA_{1c}.

No se han valorado otras variantes anormales de la hemoglobina en el programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program. Para lograr una confirmación positiva de una variante de hemoglobina concreta, es necesario utilizar métodos de separación alternativos.

RANGO DE VALORES ESPERADOS

Rangos de hemoglobina A_{1c}[12]

Los siguientes rangos de HbA_{1c} pueden utilizarse para interpretar resultados; no obstante, también deben tenerse en cuenta factores tales como la duración de la diabetes, el cumplimiento de la terapia y la edad del paciente para valorar el grado de control de la glucemia. Estos valores no son válidos para mujeres embarazadas. La medida que debe tomarse depende de las circunstancias individuales de cada paciente. Entre estas medidas, se incluye mejorar su educación para el autocontrol de la diabetes, compartir este control con un grupo de diabéticos, remitirlo a un endocrinólogo, modificar la terapia farmacológica, iniciar o aumentar la auto-monitorización de la glucemia o ver más a menudo al paciente.

Hemoglobina A_{1c} (%)	Grado de control de glucosa
> 8	Deben tomarse medidas†
< 7	Objetivo‡
< 6	Nivel no diabético

†*Elevado riesgo de desarrollar complicaciones a largo plazo como retinopatía, nefropatía, neuropatía y cardiopatía. La medida que debe tomarse depende de las circunstancias individuales de cada paciente.*

‡*Cierto riesgo de reacción hipoglucémica en diabéticos de Tipo I. Algunos individuos con intolerancia a la glucosa y diabetes asintomática pueden mostrar niveles (elevados) de HbA_{1c} en esta zona.*

Estimación de los valores medios de glucosa en plasma

El valor de HbA_{1c} puede proporcionar más información clínica si se utiliza para calcular los valores medios de glucosa en plasma durante los 60 días anteriores. Se analizaron los valores trimestrales de HbA_{1c} y los correspondientes perfiles de siete puntos de glucemia capilar obtenidos en DCCT para calcular la regresión lineal utilizada para estimar el valor medio de glucosa en plasma.[13]

Esta estimación no puede utilizarse con los métodos menos específicos (total de HbA_1 y de hemoglobina glicada), ya que la correlación de las fracciones de HbA_{1a} y HbA_{1b} con el control de la glucosa a largo plazo es muy cuestionable. Además, se sabe que los productos de adición no glicados asociados a la insuficiencia renal, el alcoholismo, etc. incrementan las fracciones de HbA_{1a} y HbA_{1b}, por lo que elevan falsamente los resultados.[14-16]

Para estimar el valor medio de glucosa en plasma a partir del valor de HbA_{1c}, utilice la siguiente ecuación de regresión lineal:

Estimación de valor medio de glucosa en plasma = 35,6 (%HbA_{1c}) - 77,3

HbA_{1c} (%)	Estimación de valor medio de glucosa en plasma (mg/dL)
6,0	135
7,0*	170
9,0	240

**Objetivo de la Asociación Norteamericana de Diabéticos (American Diabetes Association; ADA)*

Rango de no diabéticos (normal)

El tercer estudio nacional sobre salud y nutrición (Third National Health and Nutrition Examination Survey) que se realizó en Estados Unidos incluyó sujetos de 20 o más años de edad con niveles normales de glucosa en plasma en ayunas y sin diagnóstico previo de diabetes. Los valores de HbA_{1c} se midieron en Bio-Rad DIAMAT™ System.

La media ponderada de HbA_{1c} de pacientes con niveles normales de glucosa en plasma en ayunas (n = 5.694) fue 5,17% con una desviación estándar de 0,45%. Los límites de confianza del 95% (media ± 2 desviación estándar) estuvieron entre el 4,27% y el 6,07% de HbA_{1c}.[8]

Dado que VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program está certificado por NGSP, este rango normal podría utilizarse como referencia hasta que el laboratorio haya analizado un número suficiente de muestras para determinar su propio rango normal y de diabéticos representativos de la población regional que analiza.

CARACTERÍSTICAS DE FUNCIONAMIENTO

Precisión

La precisión del programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program se evaluó en un estudio basado en la directriz EP5-A2 del Instituto de estándares de laboratorio clínico (CLSI), “Evaluation of Precision Performance of Quantitative Measurement Methods” (Evaluación del grado de precisión de métodos de medida cuantitativos). El diseño del estudio se modificó para incluir dos instrumentos VARIANT II diferentes en cada uno de los tres laboratorios, para lograr un total de seis instrumentos. El mismo grupo de muestras normales y diabéticas se analizó por duplicado, 2 series por día, durante 10 días, en cada instrumento. Los resultados del estudio de precisión se resumen en la tabla 1.

	Paciente normal	Paciente diabético
Media (% A_{1c})	5,5	8,8
En la misma serie (% CV)	0,90	0,59
Entre días (% CV)	1,15	1,15
Entre series (% CV)	0,64	0,46
En el mismo dispositivo (% CV)	1,60	1,38

Tabla 1: *Resultados del estudio de precisión*

Exactitud

Para demostrar la exactitud dentro del rango lineal entre 3,1 y 18,5% de HbA_{1c}, se comparó el actual programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program (REF 270-2101NU) con el programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program (REF 270-2101) anterior. Se analizaron por duplicado 32 muestras de sangre EDTA de pacientes, 14 muestras de sangre EDTA a las que se añadió A_{1c} purificada y 4 muestras de sangre EDTA a las que se añadió A_0 purificada en el actual programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program y el programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program anterior. El rango de valores medios en el actual programa VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program fue entre 3,5 y 18,6% de HbA_{1c}. Los resultados de la correlación fueron los siguientes:

n = 50

pendiente = 0,9673

intersección = 0,0115

R^2 = 0,9958

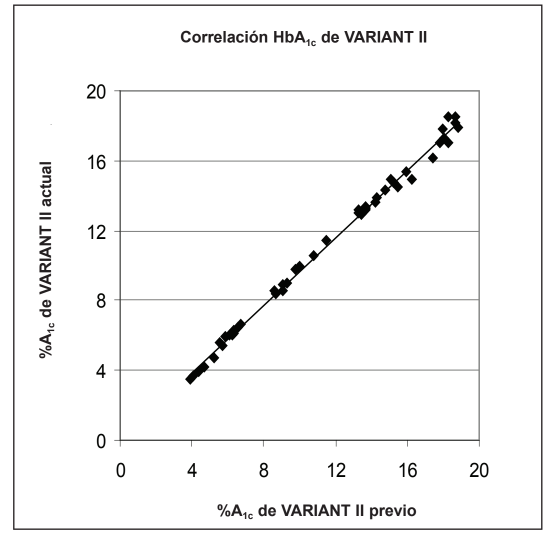


Figura 1: *Correlación entre VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program actual y previo*

Linealidad

Para demostrar la linealidad de la medida de HbA_{1c} en todo el rango susceptible de ser informado, se usaron una muestra de sangre normal y otra diabética de HbA_{1c} para preparar diluciones en serie, y se analizaron las muestras diluidas con VARIANT II Hemoglobin A_{1c} Program. La linealidad se evaluó según la directriz EP6-A del CLSI, "Evaluation of the Linearity of Quantitative Measurement Procedures: A Statistical Approach" (Evaluación de la linealidad de los procedimientos de medición cuantitativa: enfoque estadístico). Los resultados del estudio demuestran una linealidad de HbA_{1c} de 3,1 a 18,5% dentro de una diferencia medida máxima de 0,05% en este intervalo.

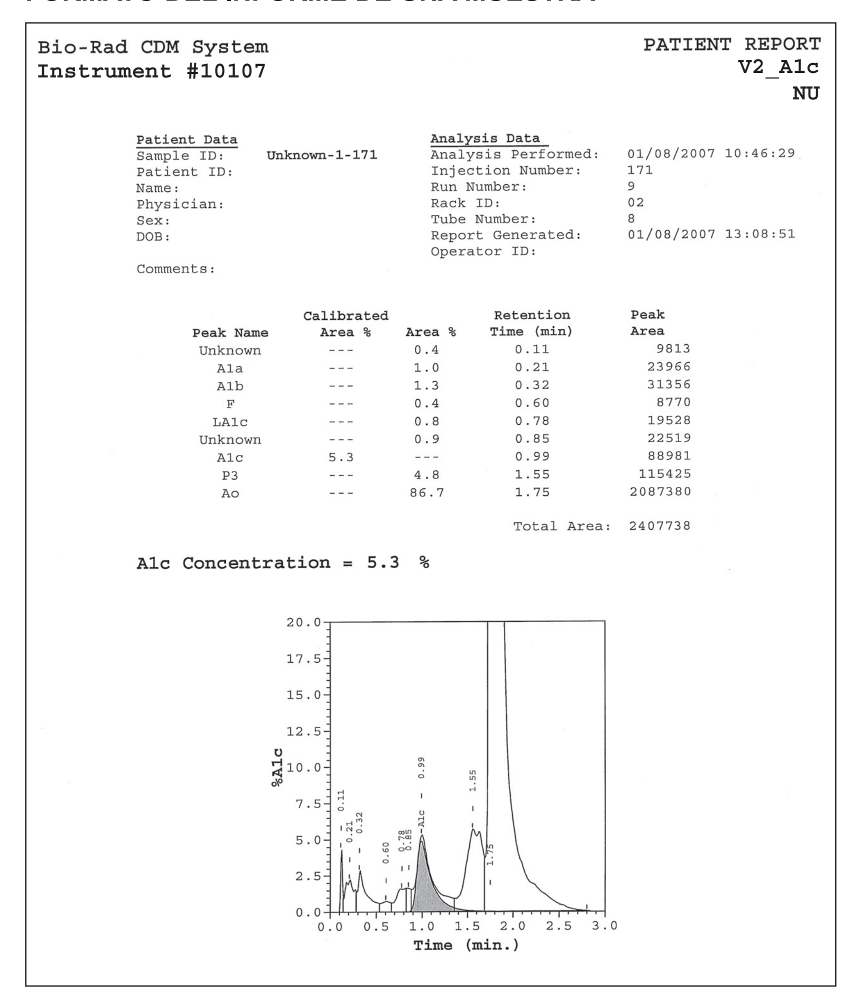
Grupo de muestras	Primer orden pronosticado	Tercer orden pronosticado	Diferencia
1	3,05	3,05	0,00
2	6,88	6,90	-0,02
3	10,76	10,75	0,01
4	14,63	14,61	0,02
5	18,52	18,57	-0,05

Tabla 2: *Resultados del estudio de linealidad*

Sustancias interferentes

- Ictericia, indicada por concentraciones de bilirrubina de hasta 20 mg/dL, no interfiere con el ensayo.
- Lipemia, indicada por concentraciones de triglicéridos de hasta 6.000 mg/dL, no interfiere con el ensayo.
- Las concentraciones de hemoglobina F de hasta el 10% no interfieren con el ensayo.
- La presencia de A_{1c} lábil no interfiere con el ensayo.
- La presencia de hemoglobina carbamilada no interfiere con el ensayo.

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA



Bio-Rad CDM System
Instrument #10107

PATIENT REPORT
V2_A1c
NU

Patient Data
Sample ID: **Unknown-1-171**
Patient ID:
Name:
Physician:
Sex:
DOB:

Comments:

Analysis Data
Analysis Performed: 01/08/2007 10:46:29
Injection Number: 171
Run Number: 9
Rack ID: 02
Tube Number: 8
Report Generated: 01/08/2007 13:08:51
Operator ID:

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.4	0.11	9813
A1a	---	1.0	0.21	23966
A1b	---	1.3	0.32	31356
F	---	0.4	0.60	8770
LA1c	---	0.8	0.78	19528
Unknown	---	0.9	0.85	22519
A1c	5.3	---	0.99	88981
P3	---	4.8	1.55	115425
Ao	---	86.7	1.75	2087380
			Total Area:	2407738

A1c Concentration = 5.3 %

Figura 2: *Muestra de no diabéticos (normal)*

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

Bio-Rad CDM System — **PATIENT REPORT**
Instrument #10107 — **V2_A1c**
NU

Patient Data		**Analysis Data**	
Sample ID:	Unknown-1-173	Analysis Performed:	01/08/2007 10:53:45
Patient ID:		Injection Number:	173
Name:		Run Number:	9
Physician:		Rack ID:	02
Sex:		Tube Number:	10
DOB:		Report Generated:	01/08/2007 13:08:51
		Operator ID:	

Comments:

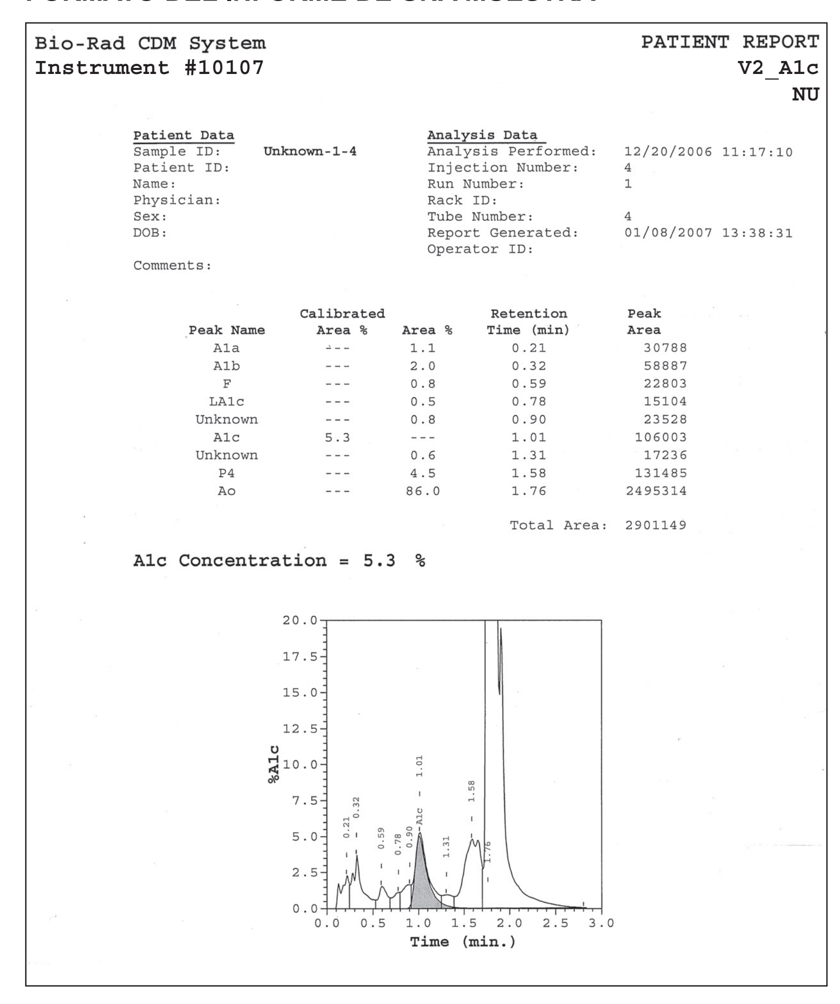
Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.4	0.11	9725
A1a	---	0.7	0.21	15322
A1b	---	2.3	0.31	51319
F	---	0.5	0.60	10893
LA1c	---	0.9	0.75	20125
A1c	9.5*	---	0.97	159318
P3	---	6.0	1.55	135866
Ao	---	82.3	1.75	1869489
			Total Area:	2272057

A1c Concentration = 9.5* % *Values outside of expected ranges

%A1c
20.0
17.5
15.0
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
0.11
0.21
0.31
0.60
0.75
A1c - 0.97
1.55
1.75
0.0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0
Time (min.)

Figura 3: *Muestra de diabético con un nivel elevado de HbA_{1c}*

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA



Bio-Rad CDM System PATIENT REPORT
Instrument #10107 V2_A1c
NU

Patient Data
Sample ID: Unknown-1-4
Patient ID:
Name:
Physician:
Sex:
DOB:

Comments:

Analysis Data
Analysis Performed: 12/20/2006 11:17:10
Injection Number: 4
Run Number: 1
Rack ID:
Tube Number: 4
Report Generated: 01/08/2007 13:38:31
Operator ID:

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
A1a	---	1.1	0.21	30788
A1b	---	2.0	0.32	58887
F	---	0.8	0.59	22803
LA1c	---	0.5	0.78	15104
Unknown	---	0.8	0.90	23528
A1c	5.3	---	1.01	106003
Unknown	---	0.6	1.31	17236
P4	---	4.5	1.58	131485
Ao	---	86.0	1.76	2495314
			Total Area:	2901149

A1c Concentration = 5.3 %

Figura 4: *Componente menor desconocido (Unknown) integrado entre HbA_{1c} y el pico P4*

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

Bio-Rad CDM System
Instrument #10107

PATIENT REPORT
V2_A1c
NU

Patient Data
Sample ID: **7434101482**
Patient ID:
Name:
Physician:
Sex:
DOB:

Comments:

Analysis Data
Analysis Performed: 12/20/2006 16:31:44
Injection Number: 2490
Run Number: 41
Rack ID:
Tube Number: 5
Report Generated: 01/12/2007 14:41:57
Operator ID: sps

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.3	0.13	7275
A1a	---	0.7	0.21	17958
A1b	---	1.6	0.31	45003
F	---	0.5	0.61	13842
LA1c	---	0.5	0.77	14423
Unknown	---	0.9	0.87	24224
A1c	5.4	---	1.00	97360
Unknown	---	0.5	1.29	14734
P3	---	2.6	1.51	72518
P4	---	1.7	1.63	47009
Ao	---	87.1	1.75	2393061

Total Area: 2747407

A1c Concentration = 5.4 %

Figura 5: *Varios componentes menores (picos desconocidos) integrados*

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

Bio-Rad CDM System
Instrument #10107

PATIENT REPORT
V2_A1c
NU

Patient Data
Sample ID: **Unknown-1-185**
Patient ID:
Name:
Physician:
Sex:
DOB:

Comments:

Analysis Data
Analysis Performed: 01/08/2007 11:37:24
Injection Number: 185
Run Number: 9
Rack ID:
Tube Number: 8
Report Generated: 01/08/2007 13:08:51
Operator ID:

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.4	0.11	9964
A1a	---	0.8	0.21	20632
A1b	---	2.5	0.31	60350
F	---	0.5	0.60	11365
LA1c	---	3.0	0.74	72851
A1c	9.0*	---	0.97	161683
P3	---	3.9	1.53	96331
P4	---	2.3	1.62	55838
Ao	---	80.1	1.75	1969621

Total Area: 2458632

A1c Concentration = 9.0* % *Values outside of expected ranges

%A1c
20.0
17.5
15.0
12.5
10.0
7.5
5.0
2.5
0.0
0.11
0.21
0.31
0.60
0.74
A1c - 0.97
1.53
1.62
1.75
0.0 0.5 1.0 1.5 2.0 2.5 3.0
Time (min.)

Figura 6: *Muestra de paciente con A_{1c} lábil (LA1c) elevada*



FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

Bio-Rad CDM System PATIENT REPORT
Instrument #10107 V2_A1c
NU

Patient Data
Sample ID: **Unknown-1-186**
Patient ID:
Name:
Physician:
Sex:
DOB:

Comments:

Analysis Data
Analysis Performed: 01/08/2007 11:41:03
Injection Number: 186
Run Number: 9
Rack ID:
Tube Number: 9
Report Generated: 01/08/2007 13:08:51
Operator ID:

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.4	0.11	7929
A1a	---	0.8	0.21	16927
A1b	---	2.6	0.32	57206
F	---	0.6	0.60	13477
① LA1c	---	0.8	0.76	18052
① Unknown	---	2.6	0.86	57680
A1c	8.8*	---	0.97	142405
P3	---	4.3	1.54	95629
P4	---	2.6	1.61	58151
Ao	---	78.8	1.75	1741077

Total Area: 2208534

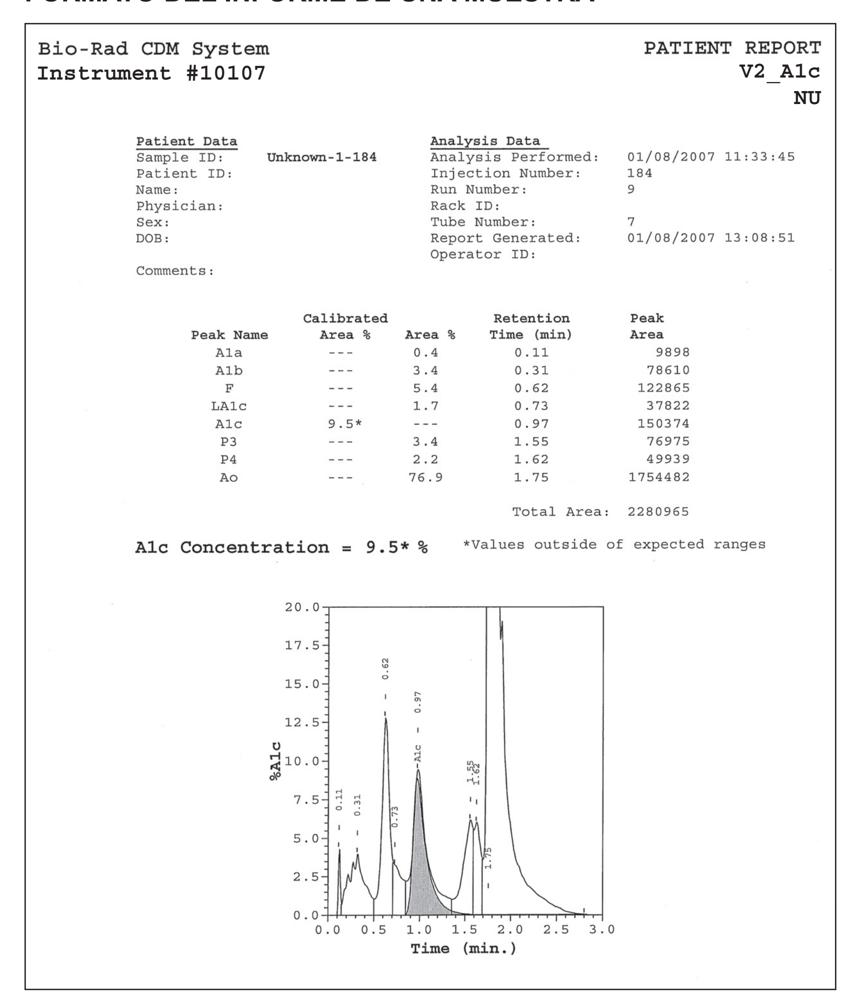
A1c Concentration = 8.8* % *Values outside of expected ranges

%A1c
Time (min.)

Figura 7: *Muestra de paciente con hemoglobina carbamilada (CHb) elevada*

① Tenga en cuenta que la hemoglobina A_{1c} lábil (LA1c) y la hemoglobina carbamilada, identificada como desconocida (Unknown), se eluyen en intervalos distintos.

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA



Bio-Rad CDM System — PATIENT REPORT
Instrument #10107 — V2_A1c
NU

Patient Data
Sample ID: Unknown-1-184
Patient ID:
Name:
Physician:
Sex:
DOB:

Comments:

Analysis Data
Analysis Performed: 01/08/2007 11:33:45
Injection Number: 184
Run Number: 9
Rack ID:
Tube Number: 7
Report Generated: 01/08/2007 13:08:51
Operator ID:

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
A1a	---	0.4	0.11	9898
A1b	---	3.4	0.31	78610
F	---	5.4	0.62	122865
LA1c	---	1.7	0.73	37822
A1c	9.5*	---	0.97	150374
P3	---	3.4	1.55	76975
P4	---	2.2	1.62	49939
Ao	---	76.9	1.75	1754482

Total Area: 2280965

A1c Concentration = 9.5* %   *Values outside of expected ranges

Figura 8: *Muestra de paciente con un nivel elevado de HbF*



FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

Bio-Rad CDM System
Instrument #10107

PATIENT REPORT
V2_A1c
NU

Patient Data
Sample ID: **Unknown-1-179**
Patient ID:
Name:
Physician:
Sex:
DOB:

Comments:

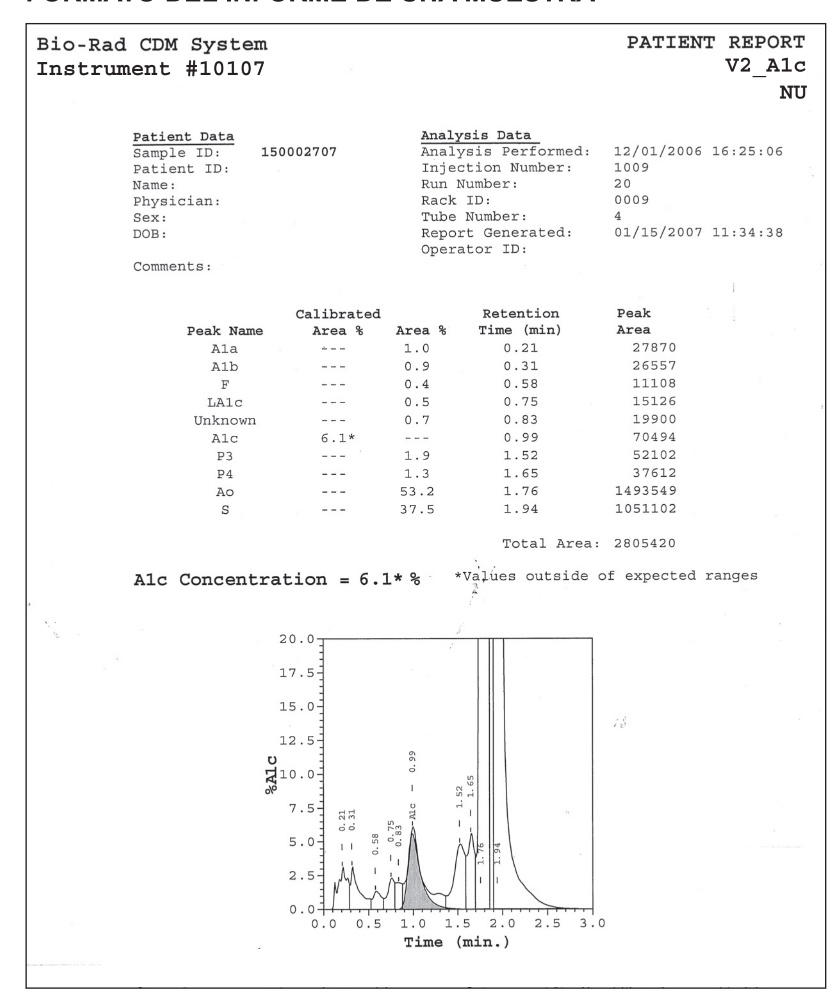
Analysis Data
Analysis Performed: 01/08/2007 11:15:35
Injection Number: 179
Run Number: 9
Rack ID:
Tube Number: 2
Report Generated: 01/08/2007 13:08:51
Operator ID:

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.6	0.11	13113
A1a	---	1.1	0.21	23775
A1b	---	1.8	0.32	37352
F	---	0.6	0.59	11906
LA1c	---	0.9	0.75	19640
A1c	10.5*	---	0.98	105301
P3	---	5.2	1.56	108318
Ao	---	50.7	1.77	1057787
S	---	34.0	1.95	710958
			Total Area:	2088151

A1c Concentration = 10.5* %   *Values outside of expected ranges

Figura 9a: *Muestra de diabético con hemoglobina S o drepanocitos (AS)*

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA



Bio-Rad CDM System
Instrument #10107

PATIENT REPORT
V2_A1c
NU

Patient Data
Sample ID: 150002707
Patient ID:
Name:
Physician:
Sex:
DOB:

Comments:

Analysis Data
Analysis Performed: 12/01/2006 16:25:06
Injection Number: 1009
Run Number: 20
Rack ID: 0009
Tube Number: 4
Report Generated: 01/15/2007 11:34:38
Operator ID:

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
A1a	---	1.0	0.21	27870
A1b	---	0.9	0.31	26557
F	---	0.4	0.58	11108
LA1c	---	0.5	0.75	15126
Unknown	---	0.7	0.83	19900
A1c	6.1*	---	0.99	70494
P3	---	1.9	1.52	52102
P4	---	1.3	1.65	37612
Ao	---	53.2	1.76	1493549
S	---	37.5	1.94	1051102

Total Area: 2805420

A1c Concentration = 6.1* %   *Values outside of expected ranges

Figura 9b: *Muestra de diabético con hemoglobina S o drepanocitos (AS)*

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

Bio-Rad CDM System — **PATIENT REPORT**
Instrument #10107 — **V2_A1c**
NU

Patient Data		**Analysis Data**	
Sample ID:	**Unknown-1-188**	Analysis Performed:	01/08/2007 11:48:19
Patient ID:		Injection Number:	188
Name:		Run Number:	9
Physician:		Rack ID:	0003
Sex:		Tube Number:	1
DOB:		Report Generated:	01/08/2007 13:08:51
		Operator ID:	

Comments:

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.5	0.11	16335
A1a	---	1.1	0.21	33522
A1b	---	1.9	0.31	57628
F	---	0.5	0.59	15906
LA1c	---	1.0	0.74	29827
A1c	12.7*	---	0.96	183463
P3	---	2.9	1.54	86177
P4	---	2.3	1.63	70567
Ao	---	48.3	1.76	1449921
S	---	7.1	2.00	214628
C	---	28.2	2.10	845955
			Total Area:	3003930

A1c Concentration = 12.7* % *Values outside of expected ranges

%A1c
Time (min.)

Figura 10: *Muestra de diabético con hemoglobina C (AC)*

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

Bio-Rad CDM System 3.5 PATIENT REPORT
Instrument #10107 V2_A1c
NU

Patient Data		Analysis Data	
Sample ID:	Unknown-1-4367	Analysis Performed:	24/08/2006 13:53:34
Patient ID:		Injection Number:	4367
Name:		Run Number:	45
Physician:		Rack ID:	
Sex:		Tube Number:	3
DOB:		Report Generated:	09/01/2007 10:07:07
		Operator ID:	Hilde

Comments:

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
A1a	---	1.2	0.11	25764
A1b	---	0.7	0.21	15363
Unknown	---	0.6	0.31	12993
Unknown	---	0.8	0.40	18140
F	---	0.7	0.58	14466
LA1c	---	0.6	0.74	13169
Unknown	---	0.4	0.80	8247
A1c	5.4	---	0.98	46996
Unknown	---	0.4	1.25	8957
P3	---	7.4	1.54	160628
Ao	---	46.6	1.77	1007565
C	---	38.4	2.11	828768

Total Area: 2161056

A1c Concentration = 5.4 %

Figura 11: *Muestra de no diabético con hemoglobina C (AC)*

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA

Bio-Rad CDM System — **PATIENT REPORT**
Instrument #10107 — **V2_A1c**
NU

Patient Data		**Analysis Data**	
Sample ID:	**Unknown-1-234**	Analysis Performed:	09/05/2006 17:23:13
Patient ID:		Injection Number:	234
Name:		Run Number:	10
Physician:		Rack ID:	
Sex:		Tube Number:	2
DOB:		Report Generated:	01/08/2007 17:11:57
		Operator ID:	56470

Comments:

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
Unknown	---	0.4	0.11	8411
A1a	---	1.2	0.21	23842
A1b	---	2.0	0.32	40571
F	---	0.6	0.62	13015
LA1c	---	0.6	0.78	11978
A1c	9.8*	---	1.02	104972
P4	---	2.9	1.60	60622
Unknown	---	3.9	1.69	80323
Ao	---	57.3	1.78	1182341
E,D	---	26.0	1.88	536117

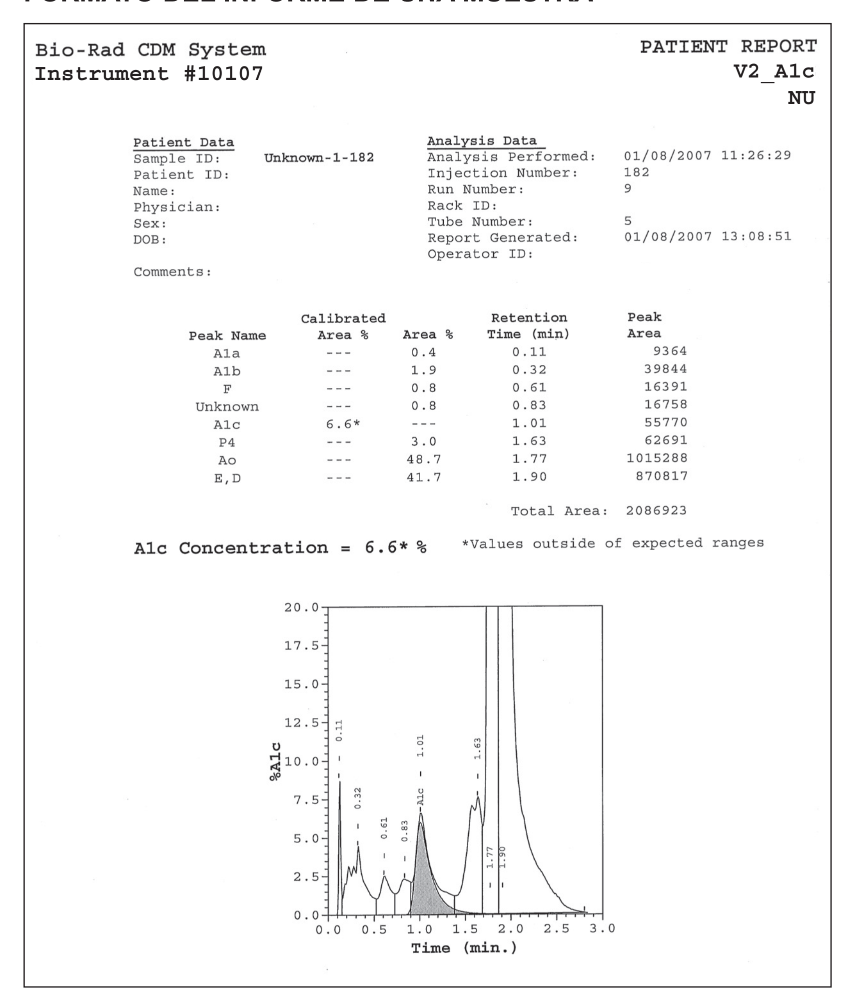
Total Area: 2062191

A1c Concentration = 9.8* % *Values outside of expected ranges

(Chromatogram: %A1c, 0.0–20.0, vs. Time (min.), 0.0–3.0; peaks labelled 0.11, 0.21, 0.32, 0.62, 0.78, A1c - 1.02, 1.60, 1.69, 1.78, 1.88)

Figura 12: *Muestra de paciente con hemoglobina E (AE)*

FORMATO DEL INFORME DE UNA MUESTRA



Bio-Rad CDM System
Instrument #10107

PATIENT REPORT
V2_A1c
NU

Patient Data
Sample ID: Unknown-1-182
Patient ID:
Name:
Physician:
Sex:
DOB:

Comments:

Analysis Data
Analysis Performed: 01/08/2007 11:26:29
Injection Number: 182
Run Number: 9
Rack ID:
Tube Number: 5
Report Generated: 01/08/2007 13:08:51
Operator ID:

Peak Name	Calibrated Area %	Area %	Retention Time (min)	Peak Area
A1a	---	0.4	0.11	9364
A1b	---	1.9	0.32	39844
F	---	0.8	0.61	16391
Unknown	---	0.8	0.83	16758
A1c	6.6*	---	1.01	55770
P4	---	3.0	1.63	62691
Ao	---	48.7	1.77	1015288
E,D	---	41.7	1.90	870817

Total Area: 2086923

A1c Concentration = 6.6* %

*Values outside of expected ranges

Figura 13: *Muestra de paciente con hemoglobina D (AD)*

INFORMACIÓN SOBRE SEGURIDAD DEL PRODUCTO

Calibrador 1 y 2 de Hemoglobina A_{1c} y cebador de sangre

ADVERTENCIA: Las autoridades del estado de California advierten que estos productos contienen una sustancia química que produce defectos congénitos u otras lesiones reproductivas. Contiene <0,1% de sulfato de gentamicina y <0,1% de tobramicina.

INFORMACIÓN SOBRE MARCAS COMERCIALES

DIAMAT, VARIANT y CDM son marcas comerciales de Bio-Rad Laboratories, Inc.

Lyphochek es marca registrada de Bio-Rad Laboratories, Inc.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association Home Page. http://www.diabetes.org (accessed Jan 2003).
2. *Diabetes in the 1980's Challenges for the Future: Report of the National Diabetes Advisory Board;* NIH Publication No.82-2143; U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health: Washington, DC, 1982.
3. Forsham, P. H. Diabetes Mellitus: A Rational Plan for Management. *Postgrad. Med.* **1982,** *71,* 139-154.
4. Hollander, P. The Case for Tight Control in Diabetes. *Postgrad. Med.* **1984,** *75,* 80-87.
5. Baynes, J. W.; Bunn, H. F.; Goldstein, D.; Harris, M.; Martin, D. B.; Peterson, C.; Winterhalter, K. National Diabetes Data Group: Report of the Expert Committee on Glucosylated Hemoglobin. *Diabetes Care* **1984,** *7,* 602-606.
6. Nathan, D. M.; Singer, D. E.; Hurxthal, K.; Goodson, J. D. The Clinical Information Value of the Glycosylated Hemoglobin Assay. *N. Engl. J. Med.* **1984,** *310,* 341-346.
7. Mayer, T. K.; Freedman, Z. R. Protein Glycosylation in Diabetes Mellitus: A Review of Laboratory Measurements and of Their Clinical Utility. *Clin. Chim. Acta* **1983,** *127,* 147-184.
8. Rohlfing, C. L.; Little, R. R.; Wiedmeyer, H. M.; England, J. D.; Madsen, R.; Harris, M. I.; Flegal, K. M.; Eberhardt, M. S.; Goldstein, D. E. Use of GHb (HbA_{1c}) in Screening for Undiagnosed Diabetes in the U.S. Population. *Diabetes Care* **2000,** *23,* 187-191.
9. Hoelzel, W.; Weykamp, C.; Jeppsson, J. O.; Miedema, K.; Barr, J. R.; Goodall, I.; Hoshino, T.; John, W. G.; Kobold, U.; Little, R.; Mosca, A.; Mauri, P.; Paroni, R.; Susanto, F.; Takei, I.; Thienpont, L.; Umemoto, M.; Wiedmeyer, H. M.; IFCC Working Group on HbA_{1c} Standardization. IFCC Reference System for Measurement of Hemoglobin A_{1c} in Human Blood and the National Standardization Schemes in the United States, Japan, and Sweden: A Method-Comparison Study. *Clin. Chem.* **2004**, *50* (1), 166-174.
10. Bissé, E.; Huaman-Guillen, P.; Hörth, P.; Busse-Grawitz, A.; Lizama, M.; Krämer-Guth, A.; Haehnel, W.; Wieland, H. Heterogeneity of Hemoglobin A_{1d}: Assessment and Partial Characterization of Two New Minor Hemoglobins, A_{1d3a} and A_{1d3b}, Increased in Uremic and Diabetic Patients, Respectively. *J. Chromatogr. B, Biomed. Appl.* **1996**, *687,* 349-356.
11. Panzer, S.; Kronik, G.; Lechner, K.; Bettelheim, P.; Neumann, E.; Dudczak, R. Glycosylated Hemoglobins (GHb): An Index of Red Cell Survival. *Blood* **1982,** *59,* 1348-1350.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* **2001,** *24* (Suppl. 1), 33-43.

13. Rohlfing, C. L.; Wiedmeyer, H. M.; Little, R. R.; England, J. D.; Tennill, A.; Goldstein, D. E. Defining the Relationship Between Plasma Glucose and HbA_{1c}. *Diabetes Care* **2002,** *25,* 275-278.

14. Little, R. R.; England, J. D.; Wiedmeyer, H. M.; Goldstein, D. E. Effects of Whole Blood Storage on Results for Glycosylated Hemoglobin As Measured by Ion-Exchange Chromatography, Affinity Chromatography, and Colorimetry. *Clin. Chem.* **1983,** *29,* 1113-1115.

15. Flückiger, R.; Harmon, W.; Meier, W.; Loo, S.; Gabbay, K. H. Hemoglobin Carbamylation in Uremia. *N. Engl. J. Med.* **1981,** *304,* 823-827.

16. Hoberman, H. D.; Chiodo, S. M. Elevation of the Hemoglobin A1 Fraction in Alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **1982,** *6* (2), 260-266.

NOTAS:

NOTAS:

Asistencia técnica

Bio-Rad ofrece una línea telefónica gratuita de asistencia técnica las 24 horas del día, los 7 días de la semana.

En Estados Unidos y Puerto Rico, llamen al teléfono gratuito 1-800-2BIORAD (224-6723).

Fuera de Estados Unidos, póngase en contacto con la correspondiente oficina regional de Bio-Rad.



Bio-Rad Laboratories

Clinical Diagnostics Group

4000 Alfred Nobel Drive
Hercules, California 94547
Telephone (510) 724-7000
FAX (510) 741-6373
www.bio-rad.com/diagnostics

AUSTRALIA, *Bio-Rad Laboratories Pty. Ltd. Unit 1 Block Y, 391 Park Road, Regents Park NSW 2143 • Phone 61-2-9914-2800 • Telefax 61-2-9914-2888*
AUSTRIA, *Bio-Rad Laboratories Ges.m.b.H., Hummelgasse 88/3-6, A-1130 Vienna • Phone 43-1-877-8901 • Telefax 43-1-876-5629*
BELGIUM, *Bio-Rad S.A.-N.V. Begoniastraat 5, B-9810 Nazareth Eke • Phone 32-9-385-5511 • Telefax 32-9-385-6554*
BRAZIL, *Bio-Rad do Brasil, Praia de Botafogo, 440-3rd Floor, Botafogo, RJ CEP 22250-040, Rio de Janeiro • Phone 5521-3237-9400 • Telefax 5521-2527-3099*
CANADA, *Bio-Rad Laboratories, Ltd., 2403 Guénette Street, Montréal, Québec H4R 2E9 • Phone 1-514-334-4372 • Telefax 1-514-334-4415*
CHINA, *Bio-Rad China Limited, Unit 1, 10th Floor, Aslendas Plaza No. 333, Tian Yao Qiao Road, Shanghai 200030 • Phone 86-21-64260808 • Telefax 86-21-64264988*
CZECH REPUBLIC, *Bio-Rad spol. s r.o., Nad ostrovem 1119/7, 147 00 Prague 4 • Phone 420-241-430-532 • Telefax 420-241-431-642*
DENMARK, *Bio-Rad Laboratories, Generatorvej 8 C, 2730 Herlev • Phone +45-4452-1000 • Telefax +45-4452-1001*
FINLAND, *Bio-Rad Laboratories, Pihatörmä 1 A, FIN-02240 Espoo • Phone 358-9-804-22-00 • Telefax 358-9-804-11-10*
FRANCE, *Bio-Rad, 3 boulevard Raymond Poincaré, 92430 Marnes-la-Coquette • Phone 33-1-47-95-60-00 • Telefax 33-1-47-41-91-33*
GERMANY, *Bio-Rad Laboratories GmbH, Heidemannstrasse 164, D-80939 Munich • Phone +49-(0)89-318-840 • Telefax +49-(0)89-318-84100*
GREECE, *Bio-Rad Laboratories M.EPE, 24C Papadiamantopoulou Street, 11528 Athens • Phone 30-210-7774396 • Telefax 30-210-7774376*
HONG KONG, *Bio-Rad Pacific Ltd., Unit 1101, 11/F DCH Commercial Centre, 25 Westlands Road, Quarry Bay • Phone 852-2789-3300 • Telefax 852-2789-1290*
HUNGARY, *Bio-Rad Hungary Ltd., Tuzolto u. 59, H-1094 Budapest • Phone 36-1-455-8800 • Telefax 36-1-455-8809*
INDIA, *Bio-Rad Laboratories (India) Pvt. Ltd., Bio-Rad House, 86-87, Udyog Vihar Phase IV, Gurgaon, Haryana 122 015 • Phone 91-124-4029300 • Telefax 91-124-2398115*
ISRAEL, *Bio-Rad Laboratories Ltd., 14 Homa Street, New Industrial Area, Rishon Le Zion 75655 • Phone 972-3-9636050 • Telefax 972-3-9514129*
ITALY, *Bio-Rad Laboratories S.r.l., Via Cellini 18/A, 20090 Segrate, Milan • Phone +39-02-216091 • Telefax +39-02-21609-398*
JAPAN, *Nippon Bio-Rad Laboratories, 7-18, Higashi-Nippori 5-chome, Arakawa-ku, Tokyo 116-0014 • Phone 81-3-5811-6290 • Telefax 81-3-5811-6282*
KOREA, *Bio-Rad Korea Ltd., 10th Floor, Hyunjuk Building, 832-41, Gangnam-gu, Seoul 135-080 • Phone 82-2-3473-4460 • Telefax 82-2-3472-7003*
MEXICO, *Bio-Rad, S.A., Avenida Eugenia 197, Piso 10-A, Col. Narvarte, Delegacion Benito Juarez, C.P. 03020 Mexico, D.F. Mexico • Phone +52-(555)-200-0520 • Telefax +52-(551)-107-7246*
THE NETHERLANDS, *Bio-Rad Laboratories B.V., Fokkerstraat 2-8, 3905 KV Veenendaal • Phone +31-318-540666 • Telefax +31-318-542216*
NEW ZEALAND, *Bio-Rad New Zealand, 189 Bush Road, Albany, Auckland • Phone 64-9-415-2280 • Telefax 64-9-415-2284*
NORWAY, *Bio-Rad Laboratories, Johan Scharffenbergs vei 91, N-0694 Oslo • Phone 47-23-38-41-30 • Telefax 47-23-38-41-39*
POLAND, *Bio-Rad Polska Sp. z o.o., Nakielska Str. 3, 01-106 Warsaw • Phone 48-22-3319999 • Telefax 48-22-3319988*
PORTUGAL, *Bio-Rad Laboratories, Lda., Rua do Entreposto Industrial, 3-1º Esq., 2724-513 Amadora • Phone 351-21-472-7700 • Telefax 351-21-472-7777*
RUSSIA, *Bio-Rad Laboratorii, Business Centre "West Bridge", Leningradsky pr-t H.37A Bld. 14, 125167 Moscow • Phone 7-495-721-14-04 • Telefax 7-495-721-14-12*
SINGAPORE, *Bio-Rad Laboratories (Singapore) Pte. Ltd., 27 International Business Park, #01-02, Primefield-Landmark Bld, Singapore 609924 • Phone 65-6415-3188 • Telefax 65-6415-3189*
SOUTH AFRICA, *Bio-Rad Laboratories (Pty) Ltd., 34 Bolton Road, Parkwood, Johannesburg 2193 • Phone 27-11-442-85-08 • Telefax 27-11-442-85-25*
SPAIN, *Bio-Rad Laboratories, S.A., C/ Caléndula, 95, Edificio M. Miniparc II, El Soto de la Moraleja, 28109 Madrid • Phone 34-91-590-5200 • Telefax 34-91-590-5211*
SWEDEN, *Bio-Rad Laboratories A.B., Vintergatan 1, Box 1097, S-172 22 Sundbyberg • Phone 46-8-555-127-00 • Telefax 46-8-555-127-80*
SWITZERLAND, *Bio-Rad Laboratories AG, Nenzlingerweg 2, CH-4153 Reinach BL• Phone 41-61-717-95-55 • Telefax 41-61-717-95-50*
THAILAND, *Bio-Rad Laboratories Ltd., 1st & 2nd Floor, Lumpini I Bldg., 239/2 Rajdamri Rd., Lumpini, Pathumwan, Bangkok 10330 • Phone 662-651-8311 • Telefax 662-651-8312*
UNITED KINGDOM, *Bio-Rad Laboratories Ltd., Bio-Rad House, Maxted Road, Hemel Hempstead, Herts HP2 7DX • Phone +44-(0)20-8328-2000 • Telefax +44-(0)20-8328-2550*

Fecha de entrada en vigor: *Mayo de 2007*